

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **54-032468**
(43)Date of publication of application : **09.03.1979**

(51)Int.CI. **C07D233/80**
A61K 31/415

(21)Application number : **52-097186** (71)Applicant : **OTSUKA PHARMACEUT CO LTD**

(22)Date of filing : **12.08.1977** (72)Inventor : **SATO TADAO**
TAFUSA FUJIO
NAKAGAWA KAZUYUKI

(54) PYRROLE DERIVATIVES

(57)Abstract:

PURPOSE: Pyrrole derivatives of formula I(R1, R2 are lower alkyl; R3 lower alkoxyalkyl, phenyl which may have substituents).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

①日本国特許庁
公開特許公報①特許出願公開
昭54-32468②Int. Cl.³
C 07 D 233/80
A 61 K 31/415識別記号
A C J③日本分類
16 E 362
30 G 133.21
30 H 34④序内整理番号
7242-4C
6667-4C⑤公開 昭和54年(1979)3月9日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑥ピロール誘導体

山開拓143

⑦特 願 昭52-97186
⑧出 願 昭52(1977)8月12日
⑨発明者 佐藤忠夫
同 田房不二男
徳島市南沖洲2-8-26
徳島県板野郡松茂町世木野字八

⑩発明者 中川量之

徳島市川内町大松774番地

⑪出願人 大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2丁目
9番地

⑫代理人 弁理士 三枝英二 外1名

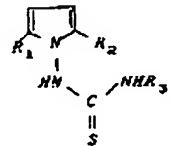
明細書

下記一式式(I)で表わされる。

発明の名称 ピロール誘導体

特許請求の範囲

① 一般式

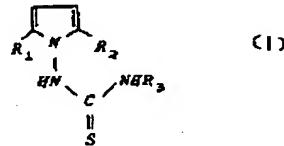


(式中 R₁ 及び R₂ は夫々低級アルキル基、及び R₃ は低級アレコキシアルキル基又は置換基として有することのあるフェニル基を示す。) で表わされるピロール誘導体。

発明の詳細な説明

本発明はピロール誘導体に関する。

本発明のピロール誘導体は新規化合物であり、



(式中 R₁ 及び R₂ は夫々低級アルキル基、及び R₃ は低級アレコキシアルキル基又は置換基として有することのあるフェニル基を示す。)

上記一般式(I)で表わされる本発明のピロール誘導体は、胃酸分泌抑制作用、降圧作用を有し、胃酸分泌抑制剤、抗胃酸剤、降圧剤として有用である。

上記一般式(I)中 R₁ 及び R₂ で表わされる低級アルキル基には、例えばメチル基、エチル基、

BEST AVAILABLE COPY

・プロピル基及びイソプロピル基等の炭素数1～3の直鎖状若しくは分枝状アルキル基が包含される。 R_3 で示される低級アルコキシアルキル基には、炭素数1～4の直鎖状若しくは分枝状アルコキシ基と炭素数1～4の直鎖状若しくは分枝状アルキレン基とが結合した基團えばメトキシメチル基、3-メトキシプロピル基、2-エトキシエチル基、3-イソプロピオキシプロピル基、4-エトキシブチル基、2-エトキシ-1,1-ジメチルエチル基、2-プロポキシエチル基、3-メトキシ-2-メチルプロピル基、2-メチル-3-ブトキシプロピル基等が包含される。また置換基を有することのあるフェニル基には、ベンゼン環上に例えば塩素原子、臭素原子、汎素原子、弗樂原子等のハロゲン原子、メチル、エチル、 n -プロピル、イソ

プロピル等のアルキル基、メプロポキシ、イソプロポキシ、アセチルアミノ、プロピオニアミノ、イソブチリルアミノミアミノ基及びアミノ基から選れる1若しくは2個の置換基を有エニル基、4-クロロフェニルエニル基、3-ヨードフェニルエニル基、4-プロモフェニルオフェニル基、3,5-ジプロモフェニル-2-クロロフェニルエニル基、4-エチルフェニルエニル基、4-イソプロピルジメチルフェニル基、3,5-
2.6-ジメチルフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジエトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、2-アセチルアミノフェニル基、3-プロピオニレアミノ基、4-イソブチリルアミノ基、4-アミノフェニル基、2-アミノフェニル基、3,4-ジアミノフェニル基、3-アミノ-2-メチルフェニル基、3-アセチルアミノ-2-メチルフェニル基、3-アミノ-4-クロロフェニル

2.6-ジメチルフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジエトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、2-アセチルアミノフェニル基、3-プロピオニレアミノ基、4-イソブチリルアミノ基、4-アミノフェニル基、2-アミノフェニル基、3,4-ジアミノフェニル基、3-アミノ-2-メチルフェニル基、3-アセチルアミノ-2-メチルフェニル基、3-アミノ-4-クロロフェニル

基、2.5-ジメチル-1-(3-ロビル)チオウレイド)ビロ-
2.5-ジメチル-1-(3-エチル)チオウレイド)ビロ-
2.5-ジエチル-1-(3-チル)チオウレイド)ビロ-
2.5-ジメチル-1-(3-キシラチル)チオウレイド)
2.5-ジメチル-1-(3-トキシエチル)チオウレイド
2.5-ジメチル-1-(3-ニル)チオウレイド)ビロ-
2.5-ジメチル-1-(3-ニル)チオウレイド)ビロ-

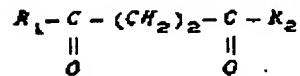
BEST AVAILABLE COPY

2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (2 - メチルフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (2,6 - ジメチルフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (2 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジプロピル - 1 - [3 - (3,4 - ジメチルフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (4 - エチルフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジエチル - 1 - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (3,5 - ダエトキシフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (2 - エトキシフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジオチル - 1 - [3 - フェニルテオウレイド] ピロール
 2,5 - ジエチル - 1 - [3 - フェニルチオウレイド] ピロール
 2,5 - ジプロピル - 1 - [3 - フェニルチオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (2 - メチルフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (2,6 - ジメチルフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (2 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジプロピル - 1 - [3 - (3,4 - ジメチルフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (3 - ミノ - 2 - メチルフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (3 - ルアミノフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (3 - ミノフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (3 - ニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (3 - ニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (3 - フェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (3 - ミノ - 2 - メチルフェニル) ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (3 - クロロフェニル) チオウレイド] ピロール

2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) チオウレイド] ピロール
 2,5 - ジオチル - 1 - [3 - フェニルテオウレイド] ピロール
 2,5 - ジエチル - 1 - [3 - フェニルチオウレイド] ピロール
 2,5 - ジプロピル - 1 - [3 - フェニルチオウレイド] ピロール
 2,5 - ジメチル - 1 - [3 - (3 - フェニルチオウレイド) ピロール

新規のピロール誘導体は様々な方法により製造することができる。例えば一般式

S
||



(但し式中 R_1 及び R_2 は上

で表わされる 1,4 - ジケトン)
る方法により製造できる。

上記一般式 (I) 及び (II) で：

いずれも公知の化合物である。
上記反応は無毒でも行な
ン、トルエン、キシレン等の
ジエチルエーテル、テトラヒ
ドラン、ジクライム等のエーテル

BEST AVAILABLE COPY

特開昭54-32468(4)

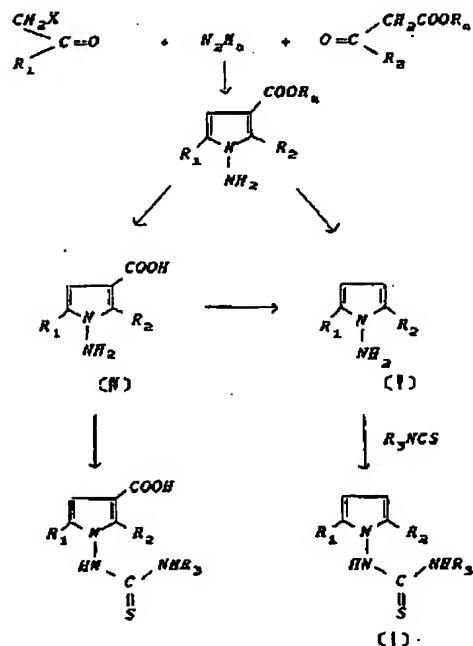
前段中で有利に実施できる。

できる。

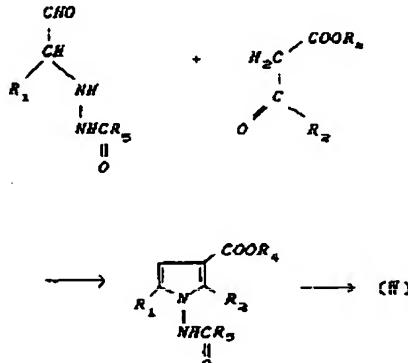
上記反応における環外化合物の使用割合は特に明記はないが、通常一段式(I)で実施されるチオセミカルバジツF酸導体1モル当たり一段式(II)で実施されるシケトン類を1~5モルがましくは1~1.2モル程度用いるのがよい。また反応温度は通常0~200°C好ましくは室温~120°C程度とするのがよく、この温度での30分~30時間通常30分~5時間程度で反応が終了する。

本発明の化合物は下記反応式に示す如くしても製造される。

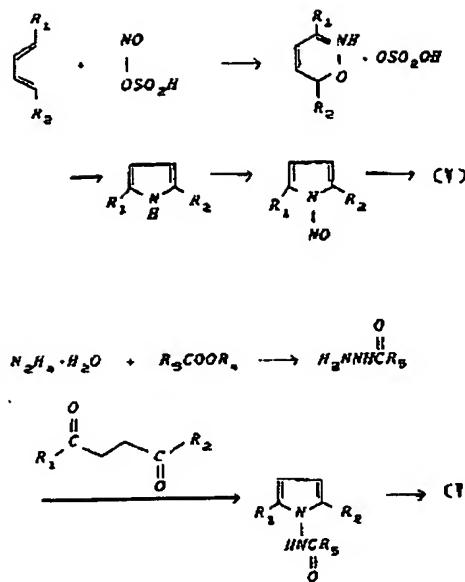
かくして本発明の一段式(I)で実施されるビロール誘導体を収得できる。該化合物は、上記反応終了後常法で旋い、例えば塔器を用いた場合は之を密閉して、又はその後抽出して単離でき、これは分別再結晶法、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の通常の手段により精製



一段式(IV)及び一段式(V)の化合物は下記反応式によつても製造される。



BEST AVAILABLE COPY



特開昭54-32468(5)

(上式に於て R_1 及び R_2 は低級アルキル基を、
 X はハロゲン原子を表す。 R_1 、 R_2 及び R_3
 は上記に同じ。)

以下本発明化合物の製造例を実験例として示す。

実験例 1

2,5-ジメチル-1-(3-(2-メチルフェニル)チオウレイド)ピロールの合成

4-(2-メチルフェニル)チオセミカルバジド 6.9 g を酸素 30 ml に溶解させ、2,5-ヘキサンジオン 3.8 g を加えて、油浴上 100-110°C に加熱搅拌する。100 分間加熱した後減圧で母液を除去し、得られる結晶をエタノールに溶解し、次いで活性炭酸処理後エタノールを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲ

ル「ウコウ C-200」、溶出液クロロホルム)により処理し、得られる白色結晶をリクロイン-エタノールより再結晶する。かくして白色小葉状品の 2,5-ジメチル-1-(3-(2-メチルフェニル)チオウレイド)ピロール 6.0 g を得る。融点 181.5-183°C。

実験例 2-10

適当な出発原料を用いて、上記実験例 1 と同様にして下記各 10 例記載の各化合物を得る。第 1 例には得られた化合物を下記一式で示し、またその結晶形及び融点を併せ示す。

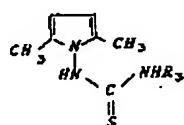


表 1 例

実験 例番	R_3	結晶形	融点(°C)
2	$-(CH_2)_3OCH_3$	無色結晶	115 -117.5
3	$-(CH_2)_2OC_2H_5$	無色結晶	104 -105
4		無色小葉状品	144 -146
5		無色小葉状品	157 -160
6		無色小葉状品	169 -171
7		無色小葉状品	172 -174
8		無色小葉状品	223 -224.5 (分離)
9		無色小葉状品	194.5 -196
10		無色小葉状品	197 -199